

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1780/85

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07C 323/27**

(22) Anmeldetag: 14. 6.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1992

(45) Ausgabetag: 26. 4.1993

(30) Priorität:

15. 6.1984 GB 8415254 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2621092 GB-PS1421792

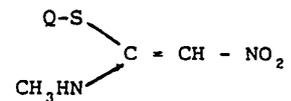
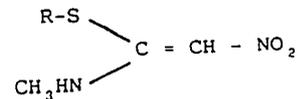
(73) Patentinhaber:

GLAXO GROUP LIMITED  
W1Y 8DH LONDON (GB).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-THIOSUBSTITUIERTEN N-METHYL-2-NITROÄTHENAMINEN

(57) Verbindungen IIa, worin R Wasserstoff, ein Kation oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet, werden hergestellt durch Umsetzen von Methylisothiocyanat mit dem Carbanion von Nitromethan in Anwesenheit von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel, worauf gegebenenfalls die Verbindung, worin R ein Kation darstellt, welches sich von der Base ableitet, die zur Erzeugung des Carbanions von Nitromethan in situ verwendet wurde, mit einer Säure zur Verbindung, worin R Wasserstoff bedeutet, umgesetzt wird, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung I, worin Q Wasserstoff oder ein Kation bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt wird.

Die Verbindung der Formel (II) kann in einen Histamin-H<sub>2</sub>-Antagonisten, welcher eine -NHC(=CHNO<sub>2</sub>)NHCH<sub>3</sub>-Endgruppe enthält, beispielsweise Ranitidin durch Umsetzung mit einem geeigneten Amin übergeführt werden.

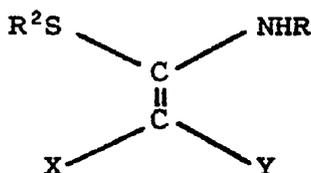


AT 395 974 B

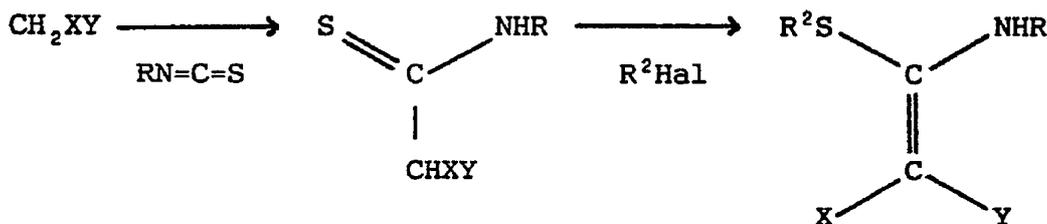
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aminderivaten. N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroäthenaminderivate sind nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung von Ranitidin und anderen Histamin-H<sub>2</sub>-Antagonisten, welche die -NHC(=CHNO<sub>2</sub>)NHCH<sub>3</sub>-Endgruppe enthalten, wie Nizatidin.

Solche Zwischenprodukte wurden bisher durch direkten Ersatz einer einfachen Alkylthiogruppe in 2,2-Bisalkylthio-1-nitroäthenderivaten durch Umsetzung mit Methylamin hergestellt. Diese Reaktion besitzt jedoch den Nachteil, daß ihr die Selektivität fehlt, und man erhält N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroäthene, welche sowohl mit nicht-umgesetztem Ausgangsmaterial als auch mit dem bis-aminieren Nebenprodukt 2,2-Bismethylamino-1-nitroäthen verunreinigt sind.

In der GB-PS 1 421 792 wird die Herstellung von Verbindungen der Formel



beschrieben, worin X und Y, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, Nitro, Cyano oder SO<sub>2</sub>Ar (wobei Ar gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet) sind, ausgenommen, daß X und Y nicht beide Wasserstoff bedeuten können, R<sup>2</sup> nied. Alkyl bedeutet und R<sup>2</sup> nied. Alkyl oder Aralkyl darstellt, gemäß der folgenden Reaktionssequenz:

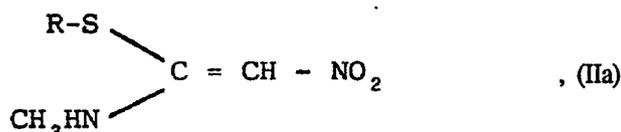


Das substituierte Methan CH<sub>2</sub>XY wird mit dem Isothiocyanatester nach der Behandlung mit einer starken Base, wie Natriumhydrid oder Natriumhydroxid, umgesetzt. In einem einzigen spezifischen Beispiel, das für diese Reaktion beschrieben wird, wird Methylisothiocyanat mit Malonnitril in Anwesenheit von Natriumhydrid und Dimethylformamid umgesetzt. Die zweite Stufe der Reaktion wird durchgeführt, indem man Methyljodid in Dimethylformamid zugibt.

In der Literaturstelle Chem. Ber. 100, 591-604 (1967), wird die Umsetzung von Phenylisothiocyanat mit Nitromethan beschrieben. Es wird weiterhin beschrieben, daß die Reaktion in Anwesenheit von Natriumhydrid in Dimethylformamid durchgeführt werden sollte. Anschließend erfolgt eine Methylierung mit Methyljodid unter Bildung von N-Phenyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin.

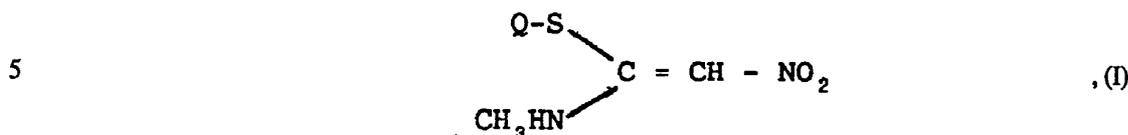
Die Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid, wie sie in den oben erwähnten Literaturstellen beschrieben wird, ist für die Herstellung in großem Maßstab ungeeignet, da mit diesen Reagentien große Gefahren verbunden sind.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-thiosubstituierten N-Methyl-2-nitroäthenaminen der allgemeinen Formel

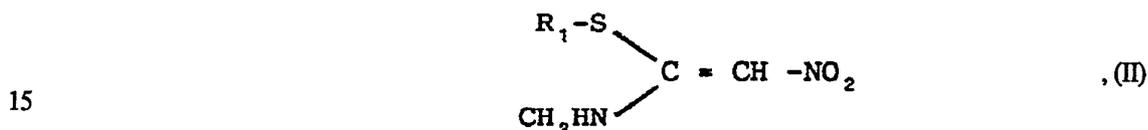


worin R Wasserstoff, ein Kation oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Methylisothiocyanat mit dem Carbanion von Nitromethan in Anwesenheit von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung, worin R ein Kation darstellt, welches sich von der Base ableitet, die zur Erzeugung des Carbanions von Nitromethan in situ verwendet wurde, mit einer geeigneten Säure behandelt, wobei die Verbindung, worin R Wasserstoff bedeutet, erhalten wird, und daß man gegebenenfalls die

erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel



10 worin Q Wasserstoff oder ein Kation bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel zur Reaktion bringt, wobei man ein N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroethaninderivat der allgemeinen Formel



20 worin  $\text{R}_1$  eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe bedeutet, erhält.

Das Carbanion wird zweckdienlich in situ aus Nitromethan durch Umsetzung mit einer geeigneten Base gebildet.

20 Die Herstellung der Verbindung der Formel (I), worin R Wasserstoff bedeutet, erfolgt aus der Verbindung der Formel (I), in der R ein Kation bedeutet, durch Zugabe eines Äquivalents einer geeigneten Säure.

Das bei der Umsetzung der Verbindung der Formel (I) mit der Verbindung (II) verwendete Alkylierungsmittel ist beispielsweise ein Alkylhalogenid (z. B. Methylbromid oder Methyljodid) oder ein Dialkylsulfat (beispielsweise Dimethylsulfat).

25 Vorzugsweise ist in der Verbindung (II)  $\text{R}_1$  Methyl.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Bildung der Verbindung der Formel (I) und somit die Erzeugung von N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroäthenaminderivaten der Formel (II) in besonders guter Ausbeute stattfindet, wenn die Reaktion zwischen Methylisothiocyanat und dem Carbanion von Nitromethan in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Colösungsmittels, durchgeführt wird. Wenn die Umsetzung von Methylisothiocyanat mit Nitromethan in Anwesenheit von Natriumhydrid als Base durchgeführt wird, erhöht sich die Ausbeute von 22 %, wenn Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet wird, auf 59 %, wenn Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel verwendet wird.

30 Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in situ mit dem Alkylierungsmittel umgesetzt. In diesem Fall wird die Reaktion im allgemeinen in dem gleichen Lösungsmittelmedium durchgeführt.

35 Bevorzugt erfolgt die Herstellung von N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroäthenaminderivaten der Formel (II) durch Umsetzung von Methylisothiocyanat mit dem Carbanion von Nitromethan unter Bildung der Verbindung der Formel (I) in situ und anschließende Alkylierung mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, wie oben erwähnt. Die Reaktion wird in Anwesenheit von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Colösungsmittels, durchgeführt. Geeignete Colösungsmittel, deren Wahl von der verwendeten Base abhängt, sind aprotische Lösungsmittel (wie Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidinon) und Wasser.

40 Eine besondere Ausführungsform dieses Verfahrens umfaßt die Methylierung der Verbindung der Formel (I), die in situ unter Verwendung eines geeigneten Methylierungsmittels, wie Methyljodid oder Dimethylsulfat, unter Bildung von N-Methyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin, d. h. der Verbindung der Formel (II), worin  $\text{R}_1$  Methyl bedeutet, hergestellt wird.

45 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erhält man N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroäthenamine der Formel (II) in guter Ausbeute und in solcher Form, daß sie zur Herstellung von Verbindungen, wie Ranitidin, ohne weitere Reinigung verwendet werden können. Dieses Verfahren, bei dem einfache und im Handel erhältliche Ausgangsmaterialien verwendet werden, kann im allgemeinen sicher in großem Maßstab bei milden Bedingungen durchgeführt werden. Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders für die Herstellung von N-Methyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin geeignet.

50 Zweckdienlich wird das Carbanion von Nitromethan in situ durch Behandlung von Nitromethan mit einer geeigneten Base hergestellt. Besonders geeignete Basen sind Alkalimetallhydride, Alkalimetallhydroxide oder Alkalimetallalkoxide, beispielsweise Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumäthoxid, Natriumisopropoxid und Kalium-tert.butoxid. Alkalimetallhydroxide werden bevorzugt und wenn man als Base ein Alkalimetallhydroxid verwendet, kann es als wässrige Lösung zugegeben werden.

55 Wird die nachfolgende Umsetzung mit dem Alkylierungsmittel mit einer Verbindung der Formel (I), die in situ hergestellt wurde, durchgeführt, dann kann das gleiche Lösungsmittelmedium im allgemeinen für die Alkylierungsreaktion verwendet werden.

Die Temperatur der Reaktion liegt zweckdienlich im Bereich von 0 bis 50 °C und die Reaktion wird bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

5 **Beispiel 1:** N-Methyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin:

(i) 1,25 g Nitromethan werden während 1 min zu einer Suspension von 1,15 g flockigem Kaliumhydroxid in 18 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, gegeben. Eine Lösung von 1,5 g Methylisothiocyanat in 2,5 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, wird während 2 min zugegeben, wobei man die Temperatur bei 20 bis 26 °C hält. Die Lösung wird eine weitere 1/2 h bei Raumtemperatur gerührt und 3,19 g Methyljodid werden tropfenweise während 2 min zugegeben, wobei man die Temperatur bei 22 bis 24 °C hält. Es wird weitere 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung wird dann mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird aus 2-Propanol kristallisiert, wobei man 1,5 g der Titelverbindung, Ausbeute 49,4 %, Fp. 113 bis 116,5 °C, erhält.

15 (ii) 1,32 g Nitromethan in 5 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, werden während 5 min bei 0 bis 5 °C zu 0,52 g Natriumhydrid in 20 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, gegeben. Die Mischung kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und nach weiteren 30 min werden 1,58 g Methylisothiocyanat in 5 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, während 5 min zugegeben. Die Mischung wird mit 3,07 g Methyljodid in 5 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, behandelt, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wird, und die entstehende Lösung wird über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, 50 ml Wasser werden dem Rückstand zugegeben und die Mischung wird entsprechend dem Verfahren von Beispiel 1 (i) aufgearbeitet, wobei man 1,88 g der Titelverbindung, Ausbeute 58,7 %, Fp. 112 bis 114 °C, erhält.

25 (iii) 0,62 g Nitromethan werden tropfenweise während 2 min einer Suspension von 1,1 g Kalium-tert.butoxid in 9 ml trockenem Dimethylsulfoxid unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben, wobei die Temperatur bei 20 bis 25 °C gehalten wird. Die Mischung wird während 10 min gerührt und eine Lösung von 0,715 g Methylisothiocyanat in 3 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, tropfenweise während 2 min zugegeben. Man rührt weitere 1/2 h bei Raumtemperatur und dann werden 1,52 g Methyljodid tropfenweise während 2 min zugegeben, wobei die Temperatur bei 20 bis 25 °C gehalten wird. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und entsprechend dem Verfahren von Beispiel 1 (i) aufgearbeitet, wobei man 0,96 g der Titelverbindung, Ausbeute 66,1 %, Fp. 113 bis 115,5 °C, erhält.

30 (iv) Entsprechend dem Verfahren von Beispiel 1 (iii), aber unter Ersatz von Kalium-tert.butoxid durch 1,6 g Natriumhydroxid, 2,44 g Nitromethan in 35 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 Wasser enthält, und 2,92 g Methylisothiocyanat in 5 ml Dimethylsulfoxid, welches 7,5 % Wasser enthält, erhält man nach der Alkylierung mit 6,25 g Methyljodid 2,64 g der Titelverbindung, Ausbeute 44,5 %, Fp. 113 bis 116 °C.

35 **Beispiel 2:** N-Methyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin:

40 20,88 g Kaliumhydroxid in 12,4 ml Wasser werden einer gerührten Lösung von 27,22 g Methylisothiocyanat und 22,75 g Nitromethan in 185 ml Dimethylsulfoxid zugegeben, wobei die Temperatur bei 10 bis 15 °C gehalten wird. Man rührt weitere 60 min bei 10 bis 15 °C und dann wird die Lösung in zwei gleiche Teile (je 120 ml) geteilt.

45 (i) Der erste Teil wird bei 10 bis 15 °C gerührt, während 17,62 ml Dimethylsulfat während 15 min zugegeben werden. Man rührt weitere 30 min, dann werden 90 ml Wasser zugegeben und die Mischung wird entsprechend dem Verfahren, wie es in Beispiel 1 (i) beschrieben wird, aufgearbeitet, wobei man 12,45 g der Titelverbindung, Ausbeute 45,1 %, Fp. 112,5 bis 114 °C, erhält.

50 (ii) Der zweite Teil wird mit 11,66 ml Methyljodid behandelt und auf gleiche Weise aufgearbeitet, wobei man 14,61 g der Titelverbindung, Ausbeute 52,9 %, Fp. 112,5 bis 114 °C, erhält.

55 **Beispiel 3:** N-Methyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin:

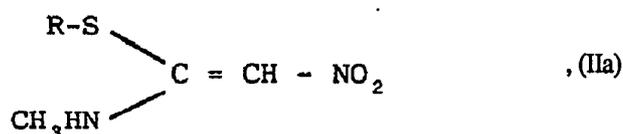
1,05 g Nitromethan und 1,26 g Methylisothiocyanat in 6,71 g trockenem Dimethylsulfoxid werden während 70 min einer gerührten Suspension von 0,41 g Natriumhydrid in 4,3 ml Dimethylformamid zugegeben, wobei die Temperatur unterhalb 25 °C gehalten wird. Man rührt weitere 3 h, dann werden 2,45 g Methyljodid während 15 min zugegeben, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wird. Die entstehende Lösung wird 30 min gerührt, 9 ml Wasser werden zugegeben und die Lösung wird entsprechend dem Verfahren von Beispiel 1 (i) aufgearbeitet, wobei man 1,30 g der Titelverbindung, Ausbeute 50,8 %, Fp. 113,5 bis 115,5 °C, erhält.

**Beispiel 4; N-Methyl-1-methylthio-2-nitroäthenamin:**

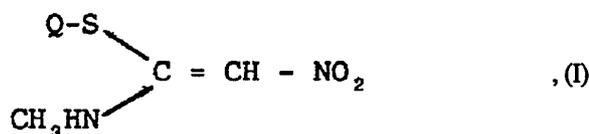
22,7 g Nitromethan werden während 8 min einer gerührten Suspension von 20,86 g flockigem Kaliumhydroxid in 157,5 ml Dimethylsulfoxid und 6,4 ml Wasser zugegeben, wobei die Temperatur bei 15 bis 20 °C gehalten wird. Eine Lösung von 27,19 g Methylisothiocyanat in 27 ml Dimethylsulfoxid und 1 ml Wasser wird tropfenweise während 20 min zugegeben, wobei die Temperatur bei 15 bis 25 °C gehalten wird. Man rührt weitere 1 h bei Raumtemperatur und 52,78 g Methyljodid werden während 10 min zugegeben, wobei die Temperatur bei 15 bis 20 °C gehalten wird. Die entstehende Mischung wird weitere 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 178 ml Wasser zugegeben und die Mischung wird entsprechend dem Verfahren von Beispiel 1 (i) aufgearbeitet, wobei man 25,68 g der Titelverbindung, Ausbeute 46,6 %, Fp. 113 bis 116 °C, erhält.

**PATENTANSPRÜCHE**

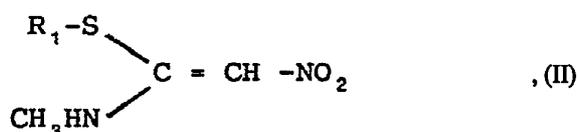
1. Verfahren zur Herstellung von 1-thiosubstituierten N-Methyl-2-nitroäthenaminen der allgemeinen Formel



worin R Wasserstoff, ein Kation oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Methylisothiocyanat mit dem Carbanion von Nitromethan in Anwesenheit von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel umsetzt und gegebenenfalls die Verbindung, worin R ein Kation darstellt, welches sich von der Base ableitet, die zur Erzeugung des Carbanions von Nitromethan in situ verwendet wurde, mit einer geeigneten Säure behandelt, wobei die Verbindung, worin R Wasserstoff bedeutet, erhalten wird, und daß man gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel



worin Q Wasserstoff oder ein Kation bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel zur Reaktion bringt, wobei man ein N-Methyl-1-alkylthio-2-nitroäthenaminderivat der allgemeinen Formel



worin R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe bedeutet, erhält.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin Q Wasserstoff oder ein Kation bedeutet, in situ herstellt und anschließend alkyliert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Dimethylsulfoxid zusammen mit einem Colösungsmittel verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base ein Alkalimetallhydroxid, gegebenenfalls in wässriger Lösung, verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkalimetallhydroxid Kaliumhydroxid verwendet.

5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base ein Alkalimetallhydrid oder ein Alkalimetallalkoxid verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base Natriumhydrid oder Kalium-tert.butoxid verwendet.

10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel ein Alkylhalogenid oder ein Dialkylsulfat verwendet.

15 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel Methylidid oder Dimethylsulfat verwendet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55